

⑨日本国特許庁
公開特許公報

⑩特許出願公開
昭54—35210

⑤Int. Cl.²
A 61 K 9/48

識別記号

⑥日本分類
30 C 43

庁内整理番号
7057—4C

③公開 昭和54年(1979)3月15日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 5 頁)

④植物油不けん化物のソフトカプセルの製法

埼玉県入間郡大井町大字亀久保
1906の139

⑭特 願 昭52—100553

⑯出 願 昭52(1977)8月24日

⑰発 明 者 瀬尾宏

川越市砂新田2591の54

同 米沢克信

⑱出 願 人 日清製粉株式会社

東京都中央区日本橋小網町19番
12号

⑲代 理 人 弁理士 山下白

明 細 書

1. 発明の名称 植物油不けん化物のソフトカプセルの製法

2. 特許請求の範囲

植物油不けん化物を非加熱条件下に10,000センチポアズ以下の粘度になるまで攪拌し、これをソフトカプセル化することを特徴とする植物油不けん化物のソフトカプセルの製造方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、ソフトカプセルの製造方法に係り、更に詳細には植物油不けん化物を原料としたソフトカプセルの製造方法に関する。

例えば大豆油不けん化物のような植物油不けん化物は植物ステロールおよび天然トコフェロールを含む半固形油状物質である。前者の成分は血清コレステロール低下作用を有し、後

者の成分は諸生理作用及び植物ステロールの吸収促進作用を有するためこのような植物油不けん化物は有用な医薬として使用されてきている。このような植物油不けん化物を薬剤とするための剤型としてはまず第1にソフトカプセルとすることが考えられるが、例えば大豆油不けん化物について云えばこのものは充填操作上様々な問題があり、このために大豆油不けん化物のソフトカプセル化は不可能と考えられていた(特公昭49-46899号公報第2欄第1~11行参照)。このために先行技術においては大豆油不けん化物に対して別の製剤剤型を用いてこれに吸着させて顆粒化したものをハードカプセルとしている現状である。しかしながらこのような方法では大量の薬剤を必要とするために剤型が大きくなるばかりか、保存安定性が悪い等の副次的欠点を免れない。

本発明者らは植物油不けん化物のソフトカプセル化の目的でこのような植物油不けん化物の物理化学的挙動について種々研究の結果、植物油不けん化物を非加熱条件下に攪拌して粘度10,000センチポアズ以下とした後にゼラチン被膜をなすことにより、前述のような障害なしに植物油不けん化物をソフトカプセル化することと成功した。以下本発明を大豆油不けん化物の場合について更に詳細に説明する。

当業者には明らかなごとく、大豆油不けん化物は非常に流動性の悪い半固体油状物質であるが、このものを非加熱条件下に攪拌して10,000センチポアズ以下とした場合には使れた流動性がソフトカプセル化操作の間不可逆的に保証されることがわかった。攪拌を加熱下になした場合にはより迅速に流動性は増大するが、ここに付られた流動性は大豆油不けん化物の冷却と共に

なす程度で充分であり、このような粘度以下の粘度においては支障ないソフトカプセル化がなされる。

ここに云う「大豆油不けん化物」とは、大豆油を抽出した後脱カラムおよび脱色工程等を施した後行われる脱臭工程に於て水蒸気蒸留により留出されるステリン類、トコフェロール類、脂肪酸アルコール、テルペン、脂肪酸、中性脂肪などよりなる区分を原料として精製を行つたものである。すなわちこの原料をエステル化および蒸留工程を経て精製されたものである。この場合エステル化不けん化した後エステル化してもよく、また直接エステル交換を行なつてもよい。このエステル化により遊離脂肪酸および中性脂肪はエステル化されて不けん化物に比して著しく沸点となり、次いで実施される蒸留工程での分離がきわめて容易となる。エステルとしては低

35210(2)
に再び失われてしまう。従つて少なくとも10,000センチポアズ以下の粘度は最終的には非加熱条件下の攪拌によつて達成されることが必要である。この種の不けん化物を単に攪拌することによつて粘度低下せしめうることは従来技術文献には示されていない。おそらくは大豆油不けん化物の非流動性はその中に含まれる植物ステロールの不均一な大結晶によるものと思われるが、これが攪拌処理により一定以下の大きさに截断されるために均質化ひいては粘度の低下を生ずるものと考えられる。他方加熱した場合には植物ステロールの溶解をきたすために一時的には粘度低下を生ずるが、粘度低下の後に逆に結晶生長を促す可能性があるので加熱を行なう攪拌は操作の途中においては許容しうるが最終的段階においては好ましくない。攪拌は大豆油不けん化物の粘度を10,000センチポアズ以下に

脂肪酸エステル特にメチルエステルが沸点および粘性の面で有利である。蒸留は通常の真空蒸留または分子蒸留を行えばよい。操作としては2~1 Torr程度で150~200℃程度で留出する脂肪酸区分をまず除去し、次いで 5×10^{-2} ~ 5×10^{-3} Torr程度の真空度で150~200℃程度の留分を分取すれば目的の大豆油不けん化物を得ることが可能である。得られる収率はエステル化物は原料に対しておおむね90%前後であり、また大豆油不けん化物区分はエステル化当初に対しておおむね30~50%である。

本発明方法における攪拌にはホモゲナイザー、ミキサー等の任務の既知の装置を使用しうる。攪拌時の操作条件としては装置により変わるもので、各々の装置に応じた条件が選択される。例えば、バキュームホモミキサー（日本精機製作所製）を用いる場合は、回転速度1000~

15000 rpm、時間1~10分そして圧力15~760mmHgが用いられる。超音波処理を行う場合は例えば20 KHz程度の周波数が用いられる。攪拌の媒の温度条件としては室温において行うのが成分の変質を招かず好ましいが、操作の困難な場合は50~100℃程度まで加温し大豆油不けん化物を一旦溶解した後攪拌をなしつつ冷却することを防げない。しかしこの場合温度が30℃まで低下して粘度が所望レベルに達するまで攪拌を継続することが難点である。

このように処理された大豆油不けん化物は、流動性に富むようになるばかりでなく、攪拌時の剪断により脂物ステロールの結晶が破壊されて細分化するため均一となり、このままソフトカプセルに充填して医薬となし得るため、剤型も大きくなることなく、体内吸収に対して好ましいものである。

はB型粘度計〔ソロモン電子工業(株)製〕を使用して30℃において測定したものである。

実施例 1

大豆油炭酸スカム1.6kgをベンゼン50ℓに溶解し、水酸化カリウム2.8kgとピロガロール100gをメタノール19ℓに溶解し、これをベンゼン層に加えて5時間撹拌を行う。冷却後約1.5ℓの硫酸を加えて微酸性とし、イソプロピルエーテル約150ℓと水約100ℓを加えて液-液抽出を行つた後イソプロピルエーテル層をさらに約100ℓの水、次いで約80ℓの飽和食塩水で洗滌し、無水芒硝約1kgを加えて一昼夜放置した後分取する。イソプロピルエーテル層を蒸留して15.8kgを得る。

このものをメタノール19ℓに溶解しそして硫酸500mlを加えて3時間撹拌を行う。冷却後約150ℓのイソプロピルエーテルおよび水

例えば大豆油不けん化物は通常15,000~

18,000センチポイズ程度の粘度を有するが、これをそのままソフトカプセル化操作に付すると、打抜き法の場合にはゼラチンシートの中に原料が充分に収容されずシール不能であつてバンプ現象を起す。また落下法を使用した場合には薬物の押出しに圧力を加えるために均一なゼラチンコーティングが行なわれず形状が不定となりまたカプセル硬度も充分でない。これに対して本発明方法により処理した大豆油不けん化物は例えば打ち抜き法、落下法、投付法等のいずれの場合も工業的に容易に実施することができる。また、原料にトリグリセライドのような希釈剤、ソルビタンモノオレエートのような界面活性剤の少量を添加することもまた防げない。本発明を更に詳細に示すために実施例を掲げる。実施例を含めて本明細書において云う粘度

約100ℓを加えて液-液抽出し、水100ℓそして次いで飽和食塩水80ℓで脂灰イソプロピルエーテル層を洗滌し、無水芒硝約1kgを加えて一夜放置した後分取する。イソプロピルエーテルを留去して1.4kgのエステル化物を得る。この得られたエステル化物を真空蒸留して脂肪酸メチルエステル区分4kg(5~1 Torr、100~160℃)を除去して大豆油不けん化物5.1kg(粘度15,000 cps、天然トコフェロール21%、脂物ステロール43%、脂肪酸等36%)($1 \times 10^{-2} \sim 1 \times 10^{-3}$ Torr、170~200℃)を得る。

この大豆油不けん化物をバギュームホモミキサー〔日本精糖製作所(株)製〕に入れ、圧力15mmHg、温度30℃および回転数1500rpmの条件で10分間攪拌すると粘度は65,000 cpsに低下する。

次に、ゼラチン5重量部、グリセリン2重量部および純水6重量部の割合のソフトカプセル剤皮形成用組成物2.6kgを厚さ0.9mmの均一な液膜となす。カプセル型Oval 5を取りつけた打ち抜き法ソフトカプセル連続自動製造機(Leiner & Sons社製)に前記の粘度低下した油状物質と液膜状剤皮形成用組成物とを供給して内容物約200mgを含有するソフトカプセル24,000球を製造した。得られたソフトカプセル性状は次のとおりであつた。

内容物重量	20247mg
外皮重量	14025mg
カプセル硬度(モンサント型硬度計使用)	17.5kg/cm
崩壊時間(日局第1液中)	4~7分

前記における原料である大豆油不けん化物をそのまま同様にソフトカプセル化に付した場合には内容物が滲出して完全なカプセル構造が得

る二重円筒式カプセル製造機(滴下法)(Globex International社製)の円筒に供給し、一方、ゼラチン2.0重量部、グリセリン5重量部、D-ソルビトール3重量部および純水2.5重量部の割合のソフトカプセル剤皮形成用組成物を外筒に供給し、剤皮の厚さを約1.0mmとなるようにして内容物約210mgを含有する、シームレスカプセル52,000球を製造した。得られたソフトカプセル性状は次のとおりであつた。なお、硬度法および測定条件は実施例1の方法に準じた。

内容物重量	21035mg
外皮重量	14518mg
カプセル硬度	19.7kg/cm
崩壊時間	3~7分

実施例 3

大豆油不けん化物(粘度17,500 cps、植物

られなかつた。

また、同じ原料をそのまま二重円筒式カプセル製造機(Globex International社製)を使用してシームレスカプセルを製造した場合に得られるシームレスカプセルの硬度は2.8kg/cm²にすぎなかつた。

実施例 2

実施例1の方法に準じて得られた大豆油不けん化物粘度17,000 cps、植物ステロール4.5%、天然トコフェロール2.0%、不飽和脂肪酸等3.5%)10kgおよびミグリオールB1.2(Dynamit Nobel社製)1kgをタービン型攪拌羽根を有する密閉型反応器に入れて20mmHgの減圧とする。これを80~90℃に加熱し、800rpmで20分間攪拌し、次に30℃まで冷却し、そして30℃に到達した後30分間さらに攪拌を続ける。得られた粘度8,000 cpsの油状物質

ステロール4.4.6%、天然トコフェロール2.1.0%、不飽和脂肪酸等3.4.4%)200gを超音波発生装置UR-200P(Tony seiko製)で冷却しながら1.0分間処理を行い、流動性(粘度10,000 cps)の得られた大豆油不けん化物を得た。このものを実施例1と同様の方法でソフトカプセルに元換した。

特許出願人 日清製粉株式会社

代理人 弁理士 山下 白

手 続 補 正 書

昭和53年11月24日

特許庁長官 熊谷 善二 殿

1. 事件の表示

昭和52年特許願第100553号

2. 発明の名称

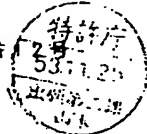
植物油不けん化物のソフトカプセルの製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都中央区日本橋小網町19番

名称 日清製粉株式会社



4. 代 理 人

住 所 東京都千代田区麹町3丁目2番地(相互第一ビル)

電話 (261) 2022

氏 名 (6256) 山 下 白

5. 補正命令の日付(自発)

昭和53年11月24日

6. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

7. 補正の内容

1) 第5頁下から5行目の「エステル交換^(C)」を「エステル交換^(E)」と補正します。

2) 第10頁第3行の「約1^g」を「約1^{kg}」と補正します。

3) 第10頁下から2行目の「65,000」を「6,500」と補正します。

以 上